

D1

⑤ 日本国特許庁(JP)

⑥ 特許出願公表

⑦ 公表特許公報(A)

昭61-500914

⑧ 公表 昭和61年(1986)5月8日

⑨ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	部門(区分)	3(2)
A 61 K 31/135 9/10 31/135	ADU ADA	7330-4C 6742-4C 7330-4C※				(全 4 頁)

⑩ 発明の名称 経皮投与用抗エストロゲン薬剤

⑪ 特 願 昭60-500495

⑫ 出 願 昭59(1984)12月21日

⑬ 翻訳文提出日 昭60(1985)9月19日

⑭ 国際出願 PCT/EP84/00436

⑮ 国際公開番号 WO85/03228

⑯ 国際公開日 昭60(1985)8月1日

優先権主張 ⑰ 1984年1月20日 ⑱ フランス(FR) ⑲ 84/00827

⑩ 発 明 者	モベ・ジャービス、ビエール	フランス、エフ・82210 セン・クルード (オート ド セーヌ)
⑪ 出 願 人	モベ・ジャービス、ビエール	フランス、エフ・82210 セン・クルード (オート ド セーヌ)
⑫ 出 願 人	クテン、フレデリク	フランス、エフ・75005 パリ (セーヌ)、アベニュー デ ゴブリ

⑬ 代 理 人 弁理士 野河 信太郎

⑭ 指 定 国 A T (広域特許), B E (広域特許), C H (広域特許), D E (広域特許), D K, F R (広域特許), G B (広域特許), J P, L U (広域特許), N L (広域特許), S E (広域特許), U S

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. 活性物質が 1- (p- (β-ワメチルアミノエトキシ) フェニル) -トランス- 1- (p-ヒドロキシフェニル) -2-フェニルプロ- 1-エンからなり、経皮的に投与できる水性アルコールタイプのゲルとして存在する抗エストロゲン薬剤。
2. ゲルがカルボキシビニルポリマー、トリスタノールアミン、エタノール及び水のような賦形剤を含む請求の範囲第1項による薬剤。
3. 加えて、相乗効果を有するプロゲステロンが配合され、経皮的に投与できる水性アルコールゲルとして存在する請求の範囲第1項又は第2項の例が1つによる薬剤。
4. 製剤中活性物質とプロゲステロンの割合がほぼ 1:10である請求の範囲第3項による薬剤。
5. 製剤中活性物質とプロゲステロンの割合がそれらのそれぞれのレセプタ分子に対して決めた値に従属する請求の範囲第3項又は第4項による薬剤。
6. 局所用用である請求の範囲第1〜5項の例が1つによる薬剤。
7. 乳房の増大、とくに乳房の増大及び癌性や癌の増大の抑制用である請求の範囲第8項による薬剤。

## 明 細 書

## 経皮投与用抗エストロゲン薬剤

この発明は、抗エストロゲン薬剤に関し、ことにある製剤の増大、特にホルモン様作用の乳房の増大の抑制に適用できるものである。

現在、経皮的に投与できる抗エストロゲン、すなわちタモキシフェンと称され、"ノルバデックス (Nolvadex)" の名で知られている 1- (p- (β-ワメチルアミノエトキシ) フェニル) -トランス- 1,2-2-フェニルプロ- 1-エンからなるものが知られている。しかし、エストロゲンレセプタ有に乳房のエストロゲンレセプタのレベルで抗エストロゲン活性を有するには、この化合物を 1日あたり 10〜30 mg 経口投与する必要がある。これが有害な副作用、ことに熱風の並列症の原因となる。この発明がタモキシフェンの使用を大きく制限することになる。

その上、経口投与されたタモキシフェンは、肝臓を通過する際に多数の代謝物に代謝され、この中には 1- (p- (β-ワメチルアミノエトキシ) フェニル) -トランス- 1- (p-ヒドロキシフェニルプロ- 1-エン (816) )、または 4-ヒドロキシタモキシフェン、これはタモキシフェンの分子レベルでの活性型であるものが含まれる。一方、この 4-ヒドロキシ代謝物が直接経口投与されるとタモキシフェンより速やかに分解されるとみられ、この理由から、このルートで投与することは無効である。加えて、4-ヒドロキシ代謝物は、エストロゲンレセプタのレベルでの抗エストロゲンとして、タモキシフェンより 20〜100倍活性であることも知られている。しかし、経皮的

Cited Ref. 1

## 特表昭61-500914(2)

以外に、結口又は非結口投与すると、このものが組織中に拡散され、とりわけ乳癌の放射的な治療の原因となる。

高濃に、この 4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体は結口投与用、または経口投与が可能な抗エストロゲン剤として記載されているが、投与薬は投与時に結固されている。上記したように、経口投与は、化合物それ自身が肝臓の存在により分解されるため効能が弱められるとみられる。一方注射では該化合物が血行中に入り全身系の効果を通して上記の放射的な効果への効果を発揮する。

文献、即ち Chemical Abstracts (米国、オハイオ、コロンバス)、第90巻、第9号(1984年9月1日)第9頁の 92854 KとEur. J. Cancer Clin. Oncol. 1981年、第17巻、第9号、第1663~5頁、M. S. Luyserら「マウス乳癌に対するモノヒドロキシタモキシフェンの効果」には、シスまたはトランス型を特許せずにモノヒドロキシタモキシフェンの性質と投与については皮下ペレットとしてこれから経皮投与のものではないことに言及している。

本出願人によるホルモン性ステロイドをアルコール溶液で経皮的に投与した際の代謝についての最近の15年間の研究によれば、短い有効半減期を有するステロイド類を経皮投与すると、同じステロイドの経口投与または経管内投与でさえレセプター領域での有効強度が弱まることが肝臓で代謝されるのに対し、ターゲット器官に直接に接近されることが例証された【Journal of Clinical Investigation (米国) 1970年、第49巻、第31頁】。このように示された肝臓バイパスがテストステロンで

初めて例証され (Journal Clinical Endocrinology and Metabolism (米国) 1968年、第28巻、第437頁)、次いで、プロゲステロンについて証明された【Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (米国) 1968年、第28巻、第1930頁及び1974年、第38巻、第142頁、及びフランス特許出願A-2515041号】。プロゲステロンの場合には、このステロイドをアルコール溶液または80%濃度の水性アルコールゲルで投与すると、皮膚バリアを通過 (10%) した化合物は48時間経過後に検出されたことを証明することができた。これに反し、結口的な場合は投与量の80%が肝臓の最初の通過で分解される。

ここから本出願人は、全身系効果を避けるため、4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体を経皮的に投与する研究を行い、漸くべきことに、80%濃度のアルコール溶液で、この化合物を脂性の乳剤組成のある皮膚に適用すると皮膚バリアを通過しうること及びこの主要のリセプター分子に結び込まれることを観察した。本出願人は、封鎖的に、タモキシフェンは、経皮ルートでその 4-ヒドロキシ誘導体に経皮投与されず、これは乳癌がその変換に必要な酵素をもちないからであることを観察した。

この発明によるタモキシフェン由来の抗エストロゲン剤は、その活性物質が 4-ヒドロキシタモキシフェンと名付けた 1-(p-(β-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-トランス-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルプロ-1-エンからなり、経皮的または経皮的に投与できる水性アルコールゲルとして評定し、薬理学的に有効である。

4-ヒドロキシタモキシフェンは、エストロゲンリセプターのホルモン部位をブロックする性質 (抗エストロゲン作用) に加えて、乳癌の増殖を栄養質 (trophic quality) に含まれる他のホルモン、プロゲステロンのリセプターへの刺激作用を有することが常識として受け入れられている。結果として、本出願人は、4-ヒドロキシタモキシフェンとプロゲステロンを同時に経皮投与すると3つの補足的かつ相乗的な作用、すなわち抗エストロゲン作用、プロゲステロンリセプターの刺激及びプロゲステロンリセプターがそのホルモンで占有され活性が増進される、が現われることを証明した。

従来、プロゲステロンはそれ自身のリセプターに結合し、活性化する。かくして、プロゲステロンとエストロゲンはそれらのターゲット器官のレベルで相乗性であるので、相乗効果がもたらされる。

皮膚バリアーと 4-ヒドロキシタモキシフェンを交差 (crossing) することは、脂性乳剤を初回24時間前に、トレーサー用量のトリチウム標置 4-ヒドロキシタモキシフェンをアルコール溶液で用いて例証された。実験室で行った研究により、4-ヒドロキシタモキシフェンは、その原型でホルモンリセプターに結合する蛋白質のレベルで検出されることが分かった。このことから、このレベルでエストロゲン活性を有し得るものである。少量の放射線が未反応物質 (3%) に代謝される。平行して、放射線の関与のこの同じ物質を皮膚の皮膚に適用し、この物質の投与後15日間尿中に現われる放射線を計った。尿中の減少割合から、物質が弱くかつ徐々に分解されることが示される。

循環血液中では、ごく短時間の物質が検出できるのみで、従って排除がない。この物質が肝臓に達し、そこで不活性化されるのが副次的効果としてのみある。

他の実験では、トレーサー用量のトリチウム標置プロゲステロンを 4-ヒドロキシタモキシフェンと同じ条件下で投与した。プロゲステロンは同様にその原型で戻われ、一部プロゲステロンに結合しかつ一部代謝された。血中には放射線がなく、尿中には実験後36時間経過後に各様のプロゲステロン代謝物が現われた。プロゲステロンは特異なリセプターに取り込まれかつそこで殆んど不活性化されると推測される。

4-ヒドロキシタモキシフェンとプロゲステロンはアルコールに溶解し、皮膚から吸収されうるものである事実から、これらの化合物を経皮投与に適するアルコール性ゲルとして存在させることを可能とし、出願人の研究によれば経皮吸収率はプロゲステロンが10%、4-ヒドロキシタモキシフェンが1%に近いものであることが例証されている。それ自体公知のやり方で、このアルコール性ゲルには、プロゲステロンを 4-ヒドロキシタモキシフェンに加えて、バキューミングや経皮浸透に必要な各種成分、特に「カ-ボール®」、エチルアルコールや水を含む。投与すべき製品の1日用量は、薬剤の吸収率及び 4-ヒドロキシタモキシフェンとプロゲステロンをそれらのリセプター分子のレベルで検出される量によって容易に計算される。

この発明による経皮投与用のゲルの構成を次に実施例によって挙げるが、これによって限定されるものではない。

## 特表昭61-500914(3)

プロゲステロン	1.5g
4-ヒドロキシタモキシフェン	0.15g
カーボール 834 <sup>®</sup>	1g
トリエタノールアミン	1.5g
95%濃度エチルアルコール	50ml
水	加えて 100g

(カーボール 834は、酸性カルボキシ基を有するカルボキシニルポリマーで、アミンとの真逆なエマルジョンを形成するのに適する。)

これらの製品を乳房 (breast) に経皮投与すると選択的に乳腺に蓄積され、血液循環中に無視される割合で排出される。得られる効果は、経口投与の際の効果と逆で、経口投与では高い血清濃度が低い局部濃度を有するため得られるはずである。経皮投与の場合に、その割合は投与部位の近くで最大で、血中や肝臓では最小である。従って、この技術は上記の要件、すなわち可能な治療目的 (乳房の疾患) を有し、有害な副作用がない局所用抗エストロゲン薬に合致するものである。

かくして、4-ヒドロキシタモキシフェン/プロゲステロンの局所投与技術は、特定のターゲット器官で抗エストロゲン効果を最大に生ぜるすように適合する。この薬体にあり他の成分はなく、事実プロゲステロンは、肝臓を經由するとき完全に分解するので経口時に用いられない。

4-ヒドロキシタモキシフェン/プロゲステロンの組み合わせは、経皮投与の因子であるエストロゲン感受性を生体外で増強し、同時にプロゲステロン活性を改善しうものである。これらは、

上記のゲル製剤の成分のそれぞれを別々に投与して達せられない相乗的かつ補足的な作用である。

4-ヒドロキシタモキシフェンの製造はそれ自体公知であり、たとえばロバートソン及びカサセンキーレンボーグンの記載した合成 (J. Org. Chem, 1982, 47, 2387; J. Steroid. Biochem, 1982, 15, 1) の改良法に従って行うことができ、それは次の工程で行われる。

- 1) 1-(β-ジメチルアミノエトキシ)-α-エチルデオキシベンゾインと p-(2-ゲトラヒドロピラニルオキシ)フェニルマグネシウムプロピドとの反応、
- 2) 上記とは別に、1,2-ジフェニル-1-ブタノンの水酸化による 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブタノンの生成、
- 3) 生成物(1)と(2)の反応で、1-(p-(β-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-1-(p-(2-ゲトラヒドロピラニルオキシ)フェニル)-2-フェニルブタン-1-オールを生成する、
- 4) メタノール/塩酸での加水で、1-(p-(β-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-トランス-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタン-1-エン (= 4-ヒドロキシタモキシフェン、シスとトランス異性体の混合物) を作る、
- 5) シス・トランス異性体をクロマトグラフィーで分離し、一定活性のものに精製化する。

ここに記載の差別は、乳房の状態、ここに乳房の活性及び高性をも含む状態の増進への適用が見出されている。

この発明は、説明の量的でのみかつそれに制限されることなく記述され、何らかの有用な改良がこの発明の範囲をはなれることなくなし得ることは理解されるであろう。

## 国際調査報告

PCT/JP 94/0054

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/571; A61K 31/5711; A61K 31/5712; A61K 31/5713; A61K 31/5714; A61K 31/5715; A61K 31/5716; A61K 31/5717; A61K 31/5718; A61K 31/5719; A61K 31/5720; A61K 31/5721; A61K 31/5722; A61K 31/5723; A61K 31/5724; A61K 31/5725; A61K 31/5726; A61K 31/5727; A61K 31/5728; A61K 31/5729; A61K 31/5730; A61K 31/5731; A61K 31/5732; A61K 31/5733; A61K 31/5734; A61K 31/5735; A61K 31/5736; A61K 31/5737; A61K 31/5738; A61K 31/5739; A61K 31/5740; A61K 31/5741; A61K 31/5742; A61K 31/5743; A61K 31/5744; A61K 31/5745; A61K 31/5746; A61K 31/5747; A61K 31/5748; A61K 31/5749; A61K 31/5750; A61K 31/5751; A61K 31/5752; A61K 31/5753; A61K 31/5754; A61K 31/5755; A61K 31/5756; A61K 31/5757; A61K 31/5758; A61K 31/5759; A61K 31/5760; A61K 31/5761; A61K 31/5762; A61K 31/5763; A61K 31/5764; A61K 31/5765; A61K 31/5766; A61K 31/5767; A61K 31/5768; A61K 31/5769; A61K 31/5770; A61K 31/5771; A61K 31/5772; A61K 31/5773; A61K 31/5774; A61K 31/5775; A61K 31/5776; A61K 31/5777; A61K 31/5778; A61K 31/5779; A61K 31/5780; A61K 31/5781; A61K 31/5782; A61K 31/5783; A61K 31/5784; A61K 31/5785; A61K 31/5786; A61K 31/5787; A61K 31/5788; A61K 31/5789; A61K 31/5790; A61K 31/5791; A61K 31/5792; A61K 31/5793; A61K 31/5794; A61K 31/5795; A61K 31/5796; A61K 31/5797; A61K 31/5798; A61K 31/5799; A61K 31/5800; A61K 31/5801; A61K 31/5802; A61K 31/5803; A61K 31/5804; A61K 31/5805; A61K 31/5806; A61K 31/5807; A61K 31/5808; A61K 31/5809; A61K 31/5810; A61K 31/5811; A61K 31/5812; A61K 31/5813; A61K 31/5814; A61K 31/5815; A61K 31/5816; A61K 31/5817; A61K 31/5818; A61K 31/5819; A61K 31/5820; A61K 31/5821; A61K 31/5822; A61K 31/5823; A61K 31/5824; A61K 31/5825; A61K 31/5826; A61K 31/5827; A61K 31/5828; A61K 31/5829; A61K 31/5830; A61K 31/5831; A61K 31/5832; A61K 31/5833; A61K 31/5834; A61K 31/5835; A61K 31/5836; A61K 31/5837; A61K 31/5838; A61K 31/5839; A61K 31/5840; A61K 31/5841; A61K 31/5842; A61K 31/5843; A61K 31/5844; A61K 31/5845; A61K 31/5846; A61K 31/5847; A61K 31/5848; A61K 31/5849; A61K 31/5850; A61K 31/5851; A61K 31/5852; A61K 31/5853; A61K 31/5854; A61K 31/5855; A61K 31/5856; A61K 31/5857; A61K 31/5858; A61K 31/5859; A61K 31/5860; A61K 31/5861; A61K 31/5862; A61K 31/5863; A61K 31/5864; A61K 31/5865; A61K 31/5866; A61K 31/5867; A61K 31/5868; A61K 31/5869; A61K 31/5870; A61K 31/5871; A61K 31/5872; A61K 31/5873; A61K 31/5874; A61K 31/5875; A61K 31/5876; A61K 31/5877; A61K 31/5878; A61K 31/5879; A61K 31/5880; A61K 31/5881; A61K 31/5882; A61K 31/5883; A61K 31/5884; A61K 31/5885; A61K 31/5886; A61K 31/5887; A61K 31/5888; A61K 31/5889; A61K 31/5890; A61K 31/5891; A61K 31/5892; A61K 31/5893; A61K 31/5894; A61K 31/5895; A61K 31/5896; A61K 31/5897; A61K 31/5898; A61K 31/5899; A61K 31/5900; A61K 31/5901; A61K 31/5902; A61K 31/5903; A61K 31/5904; A61K 31/5905; A61K 31/5906; A61K 31/5907; A61K 31/5908; A61K 31/5909; A61K 31/5910; A61K 31/5911; A61K 31/5912; A61K 31/5913; A61K 31/5914; A61K 31/5915; A61K 31/5916; A61K 31/5917; A61K 31/5918; A61K 31/5919; A61K 31/5920; A61K 31/5921; A61K 31/5922; A61K 31/5923; A61K 31/5924; A61K 31/5925; A61K 31/5926; A61K 31/5927; A61K 31/5928; A61K 31/5929; A61K 31/5930; A61K 31/5931; A61K 31/5932; A61K 31/5933; A61K 31/5934; A61K 31/5935; A61K 31/5936; A61K 31/5937; A61K 31/5938; A61K 31/5939; A61K 31/5940; A61K 31/5941; A61K 31/5942; A61K 31/5943; A61K 31/5944; A61K 31/5945; A61K 31/5946; A61K 31/5947; A61K 31/5948; A61K 31/5949; A61K 31/5950; A61K 31/5951; A61K 31/5952; A61K 31/5953; A61K 31/5954; A61K 31/5955; A61K 31/5956; A61K 31/5957; A61K 31/5958; A61K 31/5959; A61K 31/5960; A61K 31/5961; A61K 31/5962; A61K 31/5963; A61K 31/5964; A61K 31/5965; A61K 31/5966; A61K 31/5967; A61K 31/5968; A61K 31/5969; A61K 31/5970; A61K 31/5971; A61K 31/5972; A61K 31/5973; A61K 31/5974; A61K 31/5975; A61K 31/5976; A61K 31/5977; A61K 31/5978; A61K 31/5979; A61K 31/5980; A61K 31/5981; A61K 31/5982; A61K 31/5983; A61K 31/5984; A61K 31/5985; A61K 31/5986; A61K 31/5987; A61K 31/5988; A61K 31/5989; A61K 31/5990; A61K 31/5991; A61K 31/5992; A61K 31/5993; A61K 31/5994; A61K 31/5995; A61K 31/5996; A61K 31/5997; A61K 31/5998; A61K 31/5999; A61K 31/6000; A61K 31/6001; A61K 31/6002; A61K 31/6003; A61K 31/6004; A61K 31/6005; A61K 31/6006; A61K 31/6007; A61K 31/6008; A61K 31/6009; A61K 31/6010; A61K 31/6011; A61K 31/6012; A61K 31/6013; A61K 31/6014; A61K 31/6015; A61K 31/6016; A61K 31/6017; A61K 31/6018; A61K 31/6019; A61K 31/6020; A61K 31/6021; A61K 31/6022; A61K 31/6023; A61K 31/6024; A61K 31/6025; A61K 31/6026; A61K 31/6027; A61K 31/6028; A61K 31/6029; A61K 31/6030; A61K 31/6031; A61K 31/6032; A61K 31/6033; A61K 31/6034; A61K 31/6035; A61K 31/6036; A61K 31/6037; A61K 31/6038; A61K 31/6039; A61K 31/6040; A61K 31/6041; A61K 31/6042; A61K 31/6043; A61K 31/6044; A61K 31/6045; A61K 31/6046; A61K 31/6047; A61K 31/6048; A61K 31/6049; A61K 31/6050; A61K 31/6051; A61K 31/6052; A61K 31/6053; A61K 31/6054; A61K 31/6055; A61K 31/6056; A61K 31/6057; A61K 31/6058; A61K 31/6059; A61K 31/6060; A61K 31/6061; A61K 31/6062; A61K 31/6063; A61K 31/6064; A61K 31/6065; A61K 31/6066; A61K 31/6067; A61K 31/6068; A61K 31/6069; A61K 31/6070; A61K 31/6071; A61K 31/6072; A61K 31/6073; A61K 31/6074; A61K 31/6075; A61K 31/6076; A61K 31/6077; A61K 31/6078; A61K 31/6079; A61K 31/6080; A61K 31/6081; A61K 31/6082; A61K 31/6083; A61K 31/6084; A61K 31/6085; A61K 31/6086; A61K 31/6087; A61K 31/6088; A61K 31/6089; A61K 31/6090; A61K 31/6091; A61K 31/6092; A61K 31/6093; A61K 31/6094; A61K 31/6095; A61K 31/6096; A61K 31/6097; A61K 31/6098; A61K 31/6099; A61K 31/6100; A61K 31/6101; A61K 31/6102; A61K 31/6103; A61K 31/6104; A61K 31/6105; A61K 31/6106; A61K 31/6107; A61K 31/6108; A61K 31/6109; A61K 31/6110; A61K 31/6111; A61K 31/6112; A61K 31/6113; A61K 31/6114; A61K 31/6115; A61K 31/6116; A61K 31/6117; A61K 31/6118; A61K 31/6119; A61K 31/6120; A61K 31/6121; A61K 31/6122; A61K 31/6123; A61K 31/6124; A61K 31/6125; A61K 31/6126; A61K 31/6127; A61K 31/6128; A61K 31/6129; A61K 31/6130; A61K 31/6131; A61K 31/6132; A61K 31/6133; A61K 31/6134; A61K 31/6135; A61K 31/6136; A61K 31/6137; A61K 31/6138; A61K 31/6139; A61K 31/6140; A61K 31/6141; A61K 31/6142; A61K 31/6143; A61K 31/6144; A61K 31/6145; A61K 31/6146; A61K 31/6147; A61K 31/6148; A61K 31/6149; A61K 31/6150; A61K 31/6151; A61K 31/6152; A61K 31/6153; A61K 31/6154; A61K 31/6155; A61K 31/6156; A61K 31/6157; A61K 31/6158; A61K 31/6159; A61K 31/6160; A61K 31/6161; A61K 31/6162; A61K 31/6163; A61K 31/6164; A61K 31/6165; A61K 31/6166; A61K 31/6167; A61K 31/6168; A61K 31/6169; A61K 31/6170; A61K 31/6171; A61K 31/6172; A61K 31/6173; A61K 31/6174; A61K 31/6175; A61K 31/6176; A61K 31/6177; A61K 31/6178; A61K 31/6179; A61K 31/6180; A61K 31/6181; A61K 31/6182; A61K 31/6183; A61K 31/6184; A61K 31/6185; A61K 31/6186; A61K 31/6187; A61K 31/6188; A61K 31/6189; A61K 31/6190; A61K 31/6191; A61K 31/6192; A61K 31/6193; A61K 31/6194; A61K 31/6195; A61K 31/6196; A61K 31/6197; A61K 31/6198; A61K 31/6199; A61K 31/6200; A61K 31/6201; A61K 31/6202; A61K 31/6203; A61K 31/6204; A61K 31/6205; A61K 31/6206; A61K 31/6207; A61K 31/6208; A61K 31/6209; A61K 31/6210; A61K 31/6211; A61K 31/6212; A61K 31/6213; A61K 31/6214; A61K 31/6215; A61K 31/6216; A61K 31/6217; A61K 31/6218; A61K 31/6219; A61K 31/6220; A61K 31/6221; A61K 31/6222; A61K 31/6223; A61K 31/6224; A61K 31/6225; A61K 31/6226; A61K 31/6227; A61K 31/6228; A61K 31/6229; A61K 31/6230; A61K 31/6231; A61K 31/6232; A61K 31/6233; A61K 31/6234; A61K 31/6235; A61K 31/6236; A61K 31/6237; A61K 31/6238; A61K 31/6239; A61K 31/6240; A61K 31/6241; A61K 31/6242; A61K 31/6243; A61K 31/6244; A61K 31/6245; A61K 31/6246; A61K 31/6247; A61K 31/6248; A61K 31/6249; A61K 31/6250; A61K 31/6251; A61K 31/6252; A61K 31/6253; A61K 31/6254; A61K 31/6255; A61K 31/6256; A61K 31/6257; A61K 31/6258; A61K 31/6259; A61K 31/6260; A61K 31/6261; A61K 31/6262; A61K 31/6263; A61K 31/6264; A61K 31/6265; A61K 31/6266; A61K 31/6267; A61K 31/6268; A61K 31/6269; A61K 31/6270; A61K 31/6271; A61K 31/6272; A61K 31/6273; A61K 31/6274; A61K 31/6275; A61K 31/6276; A61K 31/6277; A61K 31/6278; A61K 31/6279; A61K 31/6280; A61K 31/6281; A61K 31/6282; A61K 31/6283; A61K 31/6284; A61K 31/6285; A61K 31/6286; A61K 31/6287; A61K 31/6288; A61K 31/6289; A61K 31/6290; A61K 31/6291; A61K 31/6292; A61K 31/6293; A61K 31/6294; A61K 31/6295; A61K 31/6296; A61K 31/6297; A61K 31/6298; A61K 31/6299; A61K 31/6300; A61K 31/6301; A61K 31/6302; A61K 31/6303; A61K 31/6304; A61K 31/6305; A61K 31/6306; A61K 31/6307; A61K 31/6308; A61K 31/6309; A61K 31/6310; A61K 31/6311; A61K 31/6312; A61K 31/6313; A61K 31/6314; A61K 31/6315; A61K 31/6316; A61K 31/6317; A61K 31/6318; A61K 31/6319; A61K 31/6320; A61K 31/6321; A61K 31/6322; A61K 31/6323; A61K 31/6324; A61K 31/6325; A61K 31/6326; A61K 31/6327; A61K 31/6328; A61K 31/6329; A61K 31/6330; A61K 31/6331; A61K 31/6332; A61K 31/6333; A61K 31/6334; A61K 31/6335; A61K 31/6336; A61K 31/6337; A61K 31/6338; A61K 31/6339; A61K 31/6340; A61K 31/6341; A61K 31/6342; A61K 31/6343; A61K 31/6344; A61K 31/6345; A61K 31/6346; A61K 31/6347; A61K 31/6348; A61K 31/6349; A61K 31/6350; A61K 31/6351; A61K 31/6352; A61K 31/6353; A61K 31/6354; A61K 31/6355; A61K 31/6356; A61K 31/6357; A61K 31/6358; A61K 31/6359; A61K 31/6360; A61K 31/6361; A61K 31/6362; A61K 31/6363; A61K 31/6364; A61K 31/6365; A61K 31/6366; A61K 31/6367; A61K 31/6368; A61K 31/6369; A61K 31/6370; A61K 31/6371; A61K 31/6372; A61K 31/6373; A61K 31/6374; A61K 31/6375; A61K 31/6376; A61K 31/6377; A61K 31/6378; A61K 31/6379; A61K 31/6380; A61K 31/6381; A61K 31/6382; A61K 31/6383; A61K 31/6384; A61K 31/6385; A61K 31/6386; A61K 31/6387; A61K 31/6388; A61K 31/6389; A61K 31/6390; A61K 31/6391; A61K 31/6392; A61K 31/6393; A61K 31/6394; A61K 31/6395; A61K 31/6396; A61K 31/6397; A61K 31/6398; A61K 31/6399; A61K 31/6400; A61K 31/6401; A61K 31/6402; A61K 31/6403; A61K 31/6404; A61K 31/6405; A61K 31/6406; A61K 31/6407; A61K 31/6408; A61K 31/6409; A61K 31/6410; A61K 31/6411; A61K 31/6412; A61K 31/6413; A61K 31/6414; A61K 31/6415; A61K 31/6416; A61K 31/6417; A61K 31/6418; A61K 31/6419; A61K 31/6420; A61K 31/6421; A61K 31/6422; A61K 31/6423; A61K 31/6424; A61K 31/6425; A61K 31/6426; A61K 31/6427; A61K 31/6428; A61K 31/6429; A61K 31/6430; A61K 31/6431; A61K 31/6432; A61K 31/6433; A61K 31/6434; A61K 31/6435; A61K 31/6436; A61K 31/6437; A61K 31/6438; A61K 31/6439; A61K 31/6440; A61K 31/6441; A61K 31/6442; A61K 31/6443; A61K 31/6444; A61K 31/6445; A61K 31/6446; A61K 31/6447; A61K 31/6448; A61K 31/6449; A61K 31/6450; A61K 31/6451; A61K 31/6452; A61K 31/6453; A61K 31/6454; A61K 31/6455; A61K 31/6456; A61K 31/6457; A61K 31/6458; A61K 31/6459; A61K 31/6460; A61K 31/6461; A61K 31/6462; A61K 31/6463; A61K 31/6464; A61K 31/6465; A61K 31/6466; A61K 31/6467; A61K 31/6468; A61K 31/6469; A61K 31/6470; A61K 31/6471; A61K 31/6472; A61K 31/6473; A61K 31/6474; A61K 31/6475; A61K 31/6476; A61K 31/6477; A61K 31/6478; A61K 31/6479; A61K 31/6480; A61K 31/6481; A61K 31/6482; A61K 31/6483; A61K 31/6484; A61K 31/6485; A61K 31/6486; A61K 31/6487; A61K 31/6488; A61K 31/6489; A61K 31/6490; A61K 31/6491; A61K 31/6492; A61K 31/6493; A61K 31/6494; A61K 31/6495; A61K 31/6496; A61K 31/6497; A61K 31/6498; A61K 31/6499; A61K 31/6500; A61K 31/6501; A61K 31/6502; A61K 31/6503; A61K 31/6504; A61K 31/6505; A61K 31/6506; A61K 31/6507; A61K 31/6508; A61K 31/6509; A61K 31/6510; A61K 31/6511; A61K 31/6512; A61K 31/6513; A61K 31/6514; A61K 31/6515; A61K 31/6516; A61K 31/6517; A61K 31/6518; A61K 31/6519; A61K 31/6520; A61K 31/6521; A61K 31/6522; A61K 31/6523; A61K 31/6524; A61K 31/6525; A61K 31/6526; A61K 31/6527; A61K 31/6528; A61K 31/6529; A61K 31/6530; A61K 31/6531; A61K 31/6532; A61K 31/6533; A61K 31/6534; A6	
--	--

特表昭61-500914(4)

## ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. JCT/JP 8400436 (EA 8570)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EPO file on 11/04/85.

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2512041	24/04/83	GB-A- 2109231 DE-A- 3338984	01/06/83 01/05/83

For more details about this Annex see Official Journal of the European Patent Office, No. 11/83

## 第1頁の続き

①Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/135  
// C 07 C 93/08  
(A 61 K 31/135  
31:57)

識別記号

A E K

庁内整理番号

7162-4H

7252-4C

②発明者 クテン、フレデリク

フランス、エフ-75005 パリ(セース)、アベニユ デ ゴブリ  
ン 6